

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Silodosin FMK 4 mg tvrdé kapsuly

Silodosin FMK 8 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg silodozínu.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 8 mg silodozínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,0052 mmol (0,1196 mg) sodíka.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,0104 mmol (0,2392 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

*Silodosin FMK 4 mg tvrdé kapsuly:*

Žltá, nepriehľadná, tvrdá želatínová kapsula veľkosti 3, na viečku s čiernou potlačou „4“.

*Silodosin FMK 8 mg tvrdé kapsuly:*

Biela, nepriehľadná, tvrdá želatínová kapsula veľkosti 0, na viečku s čiernou potlačou „8“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba prejavov a príznakov benígnej hyperplázie prostaty (BHP) u dospelých mužov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Silodosinu FMK je jedna 8 mg kapsula denne. U osobitných skupín pacientov sa odporúča jedna 4 mg kapsula Silodosinu FMK denne (pozri nižšie).

##### *Starší ľudia*

U starších pacientov nie je potrebné dávku upraviť (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} \geq 50$  až  $\leq 80$  ml/min) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} \geq 30$  až  $< 50$  ml/min) sa odporúča počiatočná dávka 4 mg jedenkrát denne, ktorá sa môže v závislosti od individuálnej odozvy pacienta po jednom týždni liečby zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne. Neodporúča sa používanie lieku u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje, neodporúča sa používanie lieku u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Pediatrická populácia

Použitie Silodosinu FMK v tejto indikácii sa netýka pediatrickej populácie.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsula sa má užívať s jedlom, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Kapsula sa nemá rozlomiť alebo rozhrýznúť, ale má sa prehltnúť celá a pokiaľ možno má sa zapíť pohárom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Intraoperačný syndróm vlajúcej dúhovky (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS)

U niektorých pacientov súčasne alebo v minulosti liečených  $\alpha_1$ -blokátormi sa počas operácie katarakty pozoroval IFIS (variant syndrómu úzkej zrenice). Môže to viesť k zvýšeniu procedurálnych komplikácií počas operácie.

Začatie liečby silodozínom sa u pacientov s plánovanou operáciou katarakty neodporúča. Liečbu  $\alpha_1$ -blokátormi sa odporúča 1 až 2 týždne pred operáciou katarakty prerušiť, ale prínos ani dĺžka prerušenia liečby pred touto operáciou neboli zatiaľ stanovené.

Počas predoperačného vyšetrenia, očný chirurg spolu s oftalmologickým tímom majú vziať do úvahy, že pacient s plánovanou operáciou katarakty je alebo bol liečený silodozínom, aby boli zabezpečené príslušné opatrenia na prípadné zvládnutie IFIS počas operácie.

#### Ortostatické účinky

Výskyt ortostatických účinkov je u silodozínu veľmi nízky. U jednotlivých pacientov však môže dôjsť k zníženiu krvného tlaku, ktoré vedie v zriedkavých prípadoch k synkope. Pri prvých prejavoch ortostatickej hypotenzie (ako je posturálny závrat) si má pacient sadnúť alebo ľahnúť, až kým tieto príznaky nevyzmiznú. U pacientov s ortostatickou hypotenziou sa liečba silodozínom neodporúča.

#### Porucha funkcie obličiek

Použitie silodozínu sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene, silodozín sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Karcinóm prostaty

Keďže BHP a karcinóm prostaty môžu mať rovnaké príznaky a môžu sa vyskytovať súčasne, pacienti, u ktorých je podozrenie na BHP, sa majú pred začatím liečby silodozínom vyšetriť, aby sa vylúčil výskyt karcinómu prostaty. Pred začiatkom liečby a následovne v pravidelných intervaloch sa má vykonávať digitálne rektálne vyšetrenie a v prípade potreby sa má stanoviť hodnota prostatického špecifického antigénu (PSA).

Liečba silodozínom vedie k zníženiu množstva spermií uvoľnených počas orgazmu, čo môže mať dočasný negatívny vplyv na mužskú fertilitu. Po vysadení silodozínu sa tento účinok stratí (pozri časť 4.8).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Silodozín sa rozsiahlo metabolizuje, hlavne prostredníctvom CYP3A4, alkoholdehydrogenázy a UGT2B7. Silodozín je tiež substrátom pre P-glykoproteín. Látky, ktoré inhibujú (ako napríklad ketokonazol, itraconazol, ritonavir alebo cyklosporín) alebo indukujú (ako napríklad rifampicín, barbituráty, karbamazepín, fenytoín) tieto enzýmy a transportné proteíny môžu mať vplyv na plazmatické koncentrácie silodozínu a jeho aktívneho metabolitu.

##### Alfa-blokátory

O bezpečnom používaní silodozínu v spojení s inými antagonistami  $\alpha$ -adrenoreceptorov neexistujú dostatočné informácie. Preto sa neodporúča súbežné používanie iných antagonistov  $\alpha$ -adrenoreceptorov.

##### Inhibítory CYP3A4

V interakčnej štúdií bolo pri súbežnom podávaní silného inhibítora CYP3A4 (400 mg ketokonazolu) pozorované 3,7-násobné zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií silodozínu a 3,1-násobné zvýšenie expozície (t. j. AUC) silodozínu. Súbežné užívanie so silnými inhibítormi CYP3A4 (ako sú ketokonazol, itraconazol, ritonavir alebo cyklosporín) sa neodporúča. Pri súbežnom podávaní silodozínu so stredne silným inhibítormi CYP3A4, ako je diltiazém, sa pozorovalo približne 30 % zvýšenie AUC silodozínu, ale hodnota  $C_{max}$  a polčas zostali nezmenené. Táto zmena nie je klinicky významná a úprava dávky nie je potrebná.

##### Inhibítory PDE-5

Minimálne farmakodynamické interakcie boli pozorované medzi silodozínom a maximálnymi dávkami sildenafilu alebo tadalafilu. V placebom kontrolovanej štúdií u 24 pacientov vo veku 45-78 rokov užívajúcich silodozín nevyvolalo súbežné podávanie 100 mg sildenafilu alebo 20 mg tadalafilu žiadne klinicky významné priemerné poklesy systolického ani diastolického krvného tlaku meraného ortostatickými testami (v stojí oproti v ľahu). U pacientov starších ako 65 rokov boli priemerné poklesy v rôznych časových bodoch v rozmedzí 5 až 15 mmHg (systolický tlak) a 0 až 10 mmHg (diastolický tlak). Pozitívne výsledky ortostatických testov boli pri súbežnom podávaní len o málo častejšie, nevyskytla sa však žiadna symptomatická ortostáza ani závraty. Pacientov užívajúcich inhibítory PDE-5 súbežne so silodozínom je potrebné sledovať ohľadne prípadných nežiaducich účinkov.

##### Antihypertenzíva

V programe klinickej štúdie podstupovalo mnoho pacientov súbežnú liečbu antihypertenzívami (prevažne látkami pôsobiacimi na renín-angiotenzínový systém, beta-blokátormi, antagonistami vápnika a diuretikami) bez zvýšenia výskytu ortostatickej hypotenzie. Napriek tomu sa má pri začatí súbežného používania s antihypertenzívami postupovať opatrne a u pacientov sa majú sledovať prípadné nežiaduce účinky.

##### Digoxín

Ustálené hladiny digoxínu, substrátu P-glykoproteínu, neboli významne ovplyvnené pri súbežnom podávaní s 8 mg silodozínu jedenkrát denne. Úprava dávky nie je potrebná.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita a dojčenie

Neaplikovateľné, keďže silodozín je určený len pre pacientov mužského pohlavia.

##### Fertilita

V klinických štúdiách bola počas liečby silodozínom v dôsledku farmakodynamických vlastností silodozínu pozorovaná ejakulácia so zníženým množstvom spermií alebo bez spermií (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby má byť pacient informovaný o možnosti výskytu tohto účinku, ktorý má dočasný vplyv na mužskú fertilitu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Silodosin FMK má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať o možnom výskute príznakov spojených s posturálnou hypotenziou (ako sú závraty) a že pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov majú byť opatrní, pokiaľ nezistia, ako na nich silodozín pôsobí.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť silodozínu sa hodnotila v štyroch dvojito zaslepených kontrolovaných klinických štúdiách fázy II – III (v ktorých 931 pacientov dostávalo 8 mg silodozínu jedenkrát denne a 733 pacientov dostávalo placebo) a v dvoch dlhodobých otvorených predĺžených štúdiách. Silodozín bol v dávke 8 mg jedenkrát denne podávaný celkom 1 581 pacientom vrátane 961 pacientov, ktorí silodozín užívali najmenej 6 mesiacov a 384 pacientov, ktorí ho užívali 1 rok.

Pri používaní silodozínu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách a počas jeho dlhodobého používania boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami poruchy ejakulácie ako retrográdna ejakulácia a anejakulácia (znížený objem ejakulátu alebo bez ejakulátu), s frekvenciou výskytu 23 %. Tento nežiaduci účinok môže dočasne ovplyvniť mužskú fertilitu. V priebehu niekoľkých dní po vysadení liečby sa stav upraví (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené nižšie, ktoré boli hlásené vo všetkých klinických štúdiách a zo skúseností z celého sveta po uvedení lieku na trh, pre ktoré existuje primeraný kauzálny vzťah, sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu podľa databázy MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú pozorované nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Veľmi zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
<i>Poruchy imunitného systému</i>					alergické reakcie vrátane opuchu tváre, opuchnutého jazyka a faryngeálneho edému <sup>1</sup>	
<i>Psychické poruchy</i>			znížené libido			
<i>Poruchy nervového systému</i>		závraty		synkopa strata vedomia <sup>1</sup>		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			tachykardia <sup>1</sup>	palpitácie <sup>1</sup>		
<i>Poruchy ciev</i>		ortostatická hypotenzia	hypotenzia <sup>1</sup>			

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		upchatý nos				
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka	nevoľnosť, sucho v ústach			
Poruchy pečene a žlčových ciest			abnormálne výsledky pečeňových testov <sup>1</sup>			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			kožná vyrážka <sup>1</sup> , pruritus <sup>1</sup> , urtikária <sup>1</sup> , lieková vyrážka <sup>1</sup>			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	poruchy ejakulácie vrátane retrográdnej ejakulácie, anejakulácia		erektilná dysfunkcia			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu						intraoperačný syndróm vlajúcej dúhovky

<sup>1</sup> – nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení z celého sveta po uvedení lieku na trh (frekvencie boli vypočítané z udalostí hlásených v neintervenčných štúdiách a klinických štúdiách fázy I – IV).

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Ortostatická hypotenzia*

Výskyt ortostatickej hypotenzie v placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol pri podávaní silodozínu 1,2 % a pri podávaní placeba 1,0 %. Ortostatická hypotenzia môže niekedy viesť k synkope (pozri časť 4.4).

##### *Intraoperačný syndróm vlajúcej dúhovky (IFIS)*

Počas operácie katarakty bol pozorovaný IFIS (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Silodozín sa vyhodnocoval u zdravých mužov pri dávkach až do 48 mg/deň. Nežiaducim účinkom limitujúcim dávku bola posturálna hypotenzia. Krátko po užití lieku sa môže zväziť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka. V prípade, ak predávkovanie silodozínom spôsobí hypotenziu, je potrebné poskytnúť kardiovaskulárnu podpornú liečbu. Keďže silodozín je vo veľkej miere viazaný na proteíny (96,6 %), je nepravdepodobné, že by dialýza bola významným prínosom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, antagonisty alfa-adrenergických receptorov, ATC kód: G04CA04.

### Mechanizmus účinku

Silodozín je vysokoselektívny na  $\alpha_{1A}$ -adrenoreceptory, ktoré sa nachádzajú predovšetkým v ľudskej prostate, báze močového mechúra, krčku močového mechúra, puzdre prostaty a v prostatickej časti močovej trubice. Blokáda  $\alpha_{1A}$ -adrenoreceptorov spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva v týchto tkanivách a znižuje tak odpor výstupu močového mechúra bez vplyvu na kontraktilitu hladkého svalstva detruzoru. To spôsobuje zlepšenie ako plniacich (iritačných), tak aj vyprázdňovacích (obštrukčných) príznakov (príznaky dolných močových ciest, *lower urinary tract symptoms*, LUTS) súvisiacich s benígnou hyperpláziou prostaty.

Silodozín má značne nižšiu afinitu k  $\alpha_{1B}$ -adrenoreceptorom, ktoré sa nachádzajú predovšetkým v kardiovaskulárnom systéme. *In vitro* bolo preukázané, že pomer viazania silodozínu na receptory  $\alpha_{1A}:\alpha_{1B}$  (162:1) je extrémne vysoký.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií fázy II, zisťujúcej výšku dávky, v ktorej bolo podávaných 4 alebo 8 mg silodozínu jedenkrát denne, bolo pozorované výraznejšie zlepšenie skóre indexu symptómov podľa Americkej urologickej asociácie (*American Urologic Association*, AUA)) pre 8 mg silodozínu ( $-6,8 \pm 5,8$ ;  $n = 90$ ;  $p = 0,0018$ ) a 4 mg silodozínu ( $-5,7 \pm 5,5$ ;  $n = 88$ ;  $p = 0,0355$ ) v porovnaní s placebom ( $-4,0 \pm 5,5$ ,  $n = 83$ ).

V dvoch placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy III prevedených v Spojených Štátoch Amerických a v jednej placebom a aktívne kontrolovanej klinickej štúdií prevedenej v Európe bolo viac ako 800 pacientom so stredne závažnými až závažnými príznakmi BHP (počiatočná hodnota Medzinárodného skóre prostatických symptómov, *International Prostate Symptom Score*, IPSS  $\geq 13$ ) podávaných 8 mg silodozínu jedenkrát denne. Vo všetkých štúdiách boli pacienti bez odozvy na placebo počas 4-týždňovej úvodnej fázy s placebom randomizovaní na liečbu skúšaným liekom. Vo všetkých štúdiách mali pacienti liečení silodozínom výraznejšie zníženie ako plniacich (iritačných), tak aj vyprázdňovacích (obštrukčných) príznakov BHP v porovnaní s placebom, ako bolo stanovené po 12 týždňoch liečby. Údaje pozorované u populácií všetkých randomizovaných pacientov (*Intent-to-treat*) v jednotlivých štúdiách sú uvedené nižšie:

Štúdia	Liečebná skupina	Počet pacientov	Celkové skóre podľa IPSS			Iritačné príznaky IPSS		Obštrukčné príznaky IPSS	
			Počiatková hodnota ( $\pm$ SD)	Zmena v porovnaní s počiatkovou hodnotou	Rozdiel (95 % IS) vs placebo	Zmena v porovnaní s počiatkovou hodnotou	Rozdiel (95 % IS) vs placebo	Zmena v porovnaní s počiatkovou hodnotou	Rozdiel (95 % IS) vs placebo
US-1	Silodozín	233	22 $\pm$ 5	-6,5	-2,8* (-3,9, -1,7)	-2,3	-0,9* (-1,4, -0,4)	-4,2	-1,9* (-2,6, -1,2)
	Placebo	228	21 $\pm$ 5	-3,6		-1,4		-2,2	
US-2	Silodozín	233	21 $\pm$ 5	-6,3	-2,9* (-4,0, -1,8)	-2,4	-1,0* (-1,5, -0,6)	-3,9	-1,8* (-2,5, -1,1)
	Placebo	229	21 $\pm$ 5	-3,4		-1,3		-2,1	

Európa	Silodozín	371	19 ± 4	-7,0	-2,3* (-3,2, -1,4)	-2,5	-0.7° (-1,1, -0,2)	-4,5	-1,7* (-2,2, -1,1)
	Tamsulozín	376	19 ± 4	-6,7		-2,4		-4,2	
	Placebo	185	19 ± 4	-4,7	-2,0* (-2,9, -1,1)	-1,8	-0.6° (-1,1, -0,2)	-2,9	-1,4* (-2,0, -0,8)

\* p < 0,001 vs placebo; ° p = 0,002 vs placebo

V aktívne kontrolovanej klinickej štúdií prevedenej v Európe sa 8 mg silodozínu jedenkrát denne nepreukázalo ako menej cenné v porovnaní so 0,4 mg tamsulozínu jedenkrát denne: prispôsobený priemerný rozdiel (95 % IS) v celkovom skóre IPSS medzi liečbami bol u populácie spĺňajúcej podmienky protokolu (*per-protocol*) 0,4 (-0,4 až 1,1). Miera odozvy (t. j. zlepšenie celkového skóre IPSS aspoň o 25 %) bola značne vyššia v skupine liečenej silodozínom (68 %) a tamsulozínom (65 %) v porovnaní s placebom (53 %).

V dlhodobej otvorenej predĺženej fáze týchto kontrolovaných štúdií bol pacientom podávaný silodozín po dobu až 1 roka. Zlepšenie príznakov vyvolané liečbou silodozínom v 12 týždni liečby bolo udržiavané počas 1 roka.

Vo fáze IV klinického skúšania vykonaného v Európe u pacientov s priemerným celkovým vstupným skóre IPSS 18,9 bodu, malo 77,1 % pacientov odozvu na silodozín (posudzované zmenou východiskového stavu v celkovom skóre IPSS aspoň o 25 %). Približne polovica pacientov hlásila zlepšenie najviac obťažujúcich príznakov udávaných na začiatku (t.j. nočné močenie, frekvencia močenia, oslabenie prúdu pri močení, nutkanie na močenie, prerušované močenie a neúplné vyprázdňovanie), čo bolo vyhodnotené prostredníctvom ICS – male dotazníka.

V žiadnej klinickej štúdií prevedenej so silodozínom nebolo pozorované významné zníženie krvného tlaku meraného v ľahu.

Silodozín podávaný v dávke 8 mg a 24 mg jedenkrát denne nemal žiadny štatisticky významný účinok na intervaly EKG a srdcovú repolarizáciu primerane k placebu.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so silodozínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s BHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika silodozínu a jeho hlavných metabolitov boli vyhodnocované u dospelých mužov s BHP alebo bez nej po jednorázovom podaní a po viacnásobných podaniach v rozsahu denných dávok od 0,1 mg do 48 mg. Farmakokinetika silodozínu je lineárna v celom tomto rozsahu dávok. Expozícia hlavnému metabolitu v plazme, silodozín-glukuronidu (KMD-3213G), je v ustálenom stave asi 3-násobne vyššia v porovnaní s východiskovou látkou. Silodozín dosiahne ustálené hladiny po 3 dňoch liečby, respektíve jeho glukuronid po 5 dňoch liečby.

#### Absorpcia

Perorálne podávaný silodozín sa dobre vstrebáva a jeho absorpcia je priamo úmerná dávke. Absolútna biologická dostupnosť je približne 32 %.

*In vitro* štúdiá s bunkami Caco-2 preukázala, že silodozín je substrátom P-glykoproteínu.

Jedlo znižuje hodnotu  $C_{max}$  o približne 30 %, hodnotu  $t_{max}$  zvyšuje o približne 1 hodinu a má slabý účinok na AUC.

U zdravých mužov cieľovej vekovej kategórie (n = 16, priemerný vek 55 ± 8 rokov) boli po perorálnom 7-dňovom podávaní dávky 8 mg jedenkrát denne hneď po raňajkách získané tieto

farmakokinetické parametre:  $C_{\max}$   $87 \pm 51$  ng/ml (SD),  $t_{\max}$  2,5 hodín (rozsah 1,0 – 3,0), AUC  $433 \pm 286$  ng • h/ml.

#### Distribúcia

Objem distribúcie silodozínu je 0,81 l/kg a na plazmatické proteíny sa viaže na 96,6 %. Do krví sa nedistribuuje.

Viazanie silodozín-glukuronidu na proteíny je 91 %.

#### Biotransformácia

Silodozín sa extenzívne metabolizuje glukuronidáciou (UGT2B7), prostredníctvom enzýmov alkohol- a aldehyddehydrogenázy a oxidáciou, hlavne prostredníctvom CYP3A4. Hlavný metabolit v plazme, glukuronidový konjugát silodozínu (KMD-3213G), ktorý sa preukázal byť účinným *in vitro*, má predĺžený polčas (približne 24 hodín) a dosahuje približne štyrikrát vyššie plazmatické koncentrácie ako silodozín. Údaje *in vitro* naznačujú, že silodozín nemá schopnosť inhibovať alebo indukovať enzýmové systémy cytochrómu P450.

#### Eliminácia

Po perorálnom podaní silodozínu označeného  $^{14}C$  sa po 7 dňoch dostáva približne 33,5 % rádioaktivity do moču a 54,9 % do stolice. Celotelový klírens silodozínu bol približne 0,28 l/h/kg. Silodozín sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov, veľmi malé množstvo lieku sa v nezmenenej forme dostáva do moču. Eliminačný polčas východiskového lieku a jeho glukuronidu je približne 11 a 18 hodín.

#### Osobitné populácie

##### *Starší ľudia*

Expozícia silodozínu a jeho hlavným metabolitom sa vekom významne nemení, a to ani u pacientov vo veku viac ako 75 rokov.

##### *Pediatrická populácia*

Silodozín nebol hodnotený u pacientov mladších ako 18 rokov.

##### *Porucha funkcie pečene*

V štúdií s podaním jednej dávky zostala farmakokinetika silodozínu u deviatich pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pughove skóre 7 až 9) v porovnaní s deviatimi zdravými dobrovoľníkmi nezmenená. Výsledky tejto štúdie je potrebné interpretovať opatrne, keďže zúčastnení pacienti mali normálne biochemické hodnoty poukazujúce na normálnu metabolickú funkciu a do skupiny pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli zaradení na základe ascites a hepatálnej encefalopatie.

Farmakokinetika silodozínu nebola skúmaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

##### *Porucha funkcie obličiek*

V štúdií s podaním jednej dávky viedla expozícia silodozínu (neviazanému) u pacientov s ľahkou ( $n = 8$ ) a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $n = 8$ ) v priemere k zvýšeniu hodnôt  $C_{\max}$  (1,6-násobne) a AUC (1,7-násobne) v porovnaní s dobrovoľníkmi s normálnou funkciou obličiek ( $n = 8$ ). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $n = 5$ ) bolo zvýšenie expozície pre hodnotu  $C_{\max}$  2,2-násobné pre hodnotu AUC 3,7-násobné. Zvýšená bola aj expozícia hlavným metabolitom, silodozín-glukuronidu a KMD-3293.

Sledovanie plazmatickej hladiny v klinickej štúdií fázy III preukázalo, že po 4 týždňoch liečby sa hladina celkového silodozínu u pacientov s miernou poruchou funkcie ( $n = 70$ ) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ( $n = 155$ ) nezmenila, kým u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie sa hladina v priemere zdvojnásobila ( $n = 7$ ).

Posúdenie údajov o bezpečnosti u pacientov zúčastnených vo všetkých klinických štúdiách nenaznačuje, že by ľahké poškodenie obličiek ( $n = 487$ ) predstavovalo počas liečby silodozínom ďalšie bezpečnostné riziko (ako je zvýšenie výskytu závratov alebo ortostatickej hypotenzie) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ( $n = 955$ ). Preto u pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné dávku upraviť. Keďže skúsenosti u pacientov so stredne

Ťažkou poruchou funkcie obličiek (n = 35) sú obmedzené, odporúča sa nižšia počiatková dávka 4 mg. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa podávanie Silodosinu FMK neodporúča.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, karcinogénneho, mutagénneho a teratogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Účinky na zvieratách (pôsobiacie na štítnu žľazu hlodavcov) sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

U samcov potkanov bola pozorovaná znížená fertilita ako následok expozícií, ktoré boli približne dvojnásobkom expozície pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí. Pozorovaný účinok bol zvrätaný.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

manitol (E421)  
škrob (kukuričný), predželatinovaný  
laurylsíran sodný  
glyceroldibehenát (E471)

#### Obal kapsuly

##### *Pre 4 mg:*

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E172)

##### *Pre 8 mg:*

želatína  
oxid titaničitý (E171)

#### *Čierna potlač*

šlak (E904)  
propylénglykol (E1520)  
amoniak, koncentrovaný roztok (E527)  
čierny oxid železitý (E172)  
hydroxid draselný (E525)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kapsuly sa dodávajú v hliníkových PVC/PE/PVDC blistroch balených v škatuliach.

Balenia po 5, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 a 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Farmak International Sp. z o.o.  
Aleja Jana Pawła II 22  
00-133 Varšava  
Poľsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Silodosin FMK 4 mg tvrdé kapsuly: 77/0205/19-S  
Silodosin FMK 8 mg tvrdé kapsuly: 77/0206/19-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. júla 2019

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2023